

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Corinna MAUL et al.  
Serial No.: Not yet Assigned  
Filed: November 20, 2003  
Title: SUBSTITUTED C-FURAN-2-YL-METHYLAMINE AND C-  
THIOPEHN-2-YL-METHYLAMINE COMPOUNDS  
CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

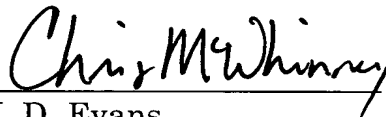
Mail Stop PATENT APPLICATION  
Director of USPTO  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 25 145.9, filed in Germany on May 22, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,



J. D. Evans  
Registration No. 26,269

Christopher T. McWhinney  
Registration No. 42,875

Date: November 21, 2003

CROWELL & MORING, LLP  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844

CAM No.: 029310.52907US

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 101 25 145.9

**Anmeldetag:** 22. Mai 2001

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH,  
Aachen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und  
C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate

**IPC:** C 07 D 307/10

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. September 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen  
(GRA 3024)

**Substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und C-Thiophen-2-yl-**  
**methylamin-Derivate**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Schmerzmitteln, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.

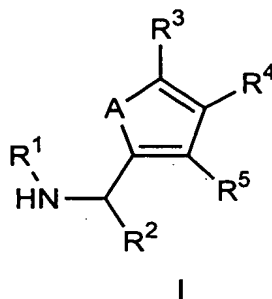
Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an zellmembranständige Rezeptoren, die zu der Familie der so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Neben diesen gibt es weitere Rezeptoren sowie Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, beispielsweise die sogenannte Batrachotoxin-(BTX-)Bindungsstelle (= Bindungsstelle 2) des Natriumkanals.

Der vorliegenden Erfindung liegt als eine Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie – ggf. auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen – eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

Die Aufgabe wird durch Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelöst, die analgetisch wirksam sind und eine hohe Affinität zu der BTX-Bindungsstelle des Natriumkanals aufweisen. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte C-Furan-2-yl-methylamin und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate der Formel (I)



worin

A O oder S bedeutet;

R<sup>1</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-8</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-8</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

R<sup>2</sup> -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;

- $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,  $OR^7$ ,  $SR^8$ ,  $NO_2$ ,  $C_{1-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R^9$ , mit  $m = 1, 2, 3$  oder  $4$  und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$ , mit  $p = 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $q = 1$  oder  $2$  und  $r = 0, 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$ , mit  $s = 0, 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $-C(=O)R^{12}$  oder  $-C(=S)R^{13}$  bedeuten;
- $R^6$  Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeuten;
- $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder  $-C(=O)R^{14}$  bedeuten;
- $R^{11}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder  $-NR^{15}R^{16}$  bedeuten;
- $R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten; und
- $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, oder  $-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
- wobei N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin und N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin ausgenommen sind.

30

Folgende Racemate von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind als solche im Stand der Technik beschrieben, ohne daß ihre Verwendung in

einem Arzneimittel oder zur Herstellung irgendeines Arzneimittels offenbart werden würde:

1,2-Di-2-furanyl-2-(phenylamino)-ethanon (K. G. Lewis und C. E. Mulquiney, *Aust. J. Chem.* (1990), 655-663);

5 1,2-Di-2-furanyl-2-[(4-methylphenyl)amino]-ethanon (K. Heyms und W. Stumme, *Chem. Ber.* (1956) 2833-2844);

1,2-Di-2-furanyl-2-(pyrazinylamino)-ethanon;

5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-ethyl-4-pyridinamin und

10 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-methyl-4-pyridinamin (*Chemical Abstract* 115, 273468).

Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische

15 Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Schmerzmittels, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von  
cardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus  
20 und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder  
Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur  
Vigilanzsteigerung betroffen sind.

25 Ferner sind im Stand der Technik folgende Racemate von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Verwendung als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimitteln beschrieben:

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin,

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin und

30 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin (US 3,890,445; US 3,816,457; J. M. Grisar et al., *J. Med. Chem.* (1976) 365-369).

Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Schmerzmittels, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines  
 5 Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines  
 10 Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung betroffen sind.

Die Begriffe "Alkyl", "C<sub>1-12</sub>-Alkyl", "C<sub>1-8</sub>-Alkyl" bzw. "C<sub>1-6</sub>-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert  
 15 oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C<sub>1-12</sub>-Alkyl) 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12), mit (wie im Fall von C<sub>1-8</sub>-Alkyl) 1 bis 8 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8) bzw. mit (wie im Fall von C<sub>1-6</sub>-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d.h. C<sub>1-12</sub>-Alkanyle, C<sub>1-8</sub>-Alkanyle bzw. C<sub>1-6</sub>-Alkanyle,  
 20 C<sub>2-12</sub>-Alkenyle, C<sub>2-8</sub>-Alkenyle bzw. C<sub>2-6</sub>-Alkenyle und C<sub>2-12</sub>-Alkinyle, C<sub>2-8</sub>-Alkinyle bzw. C<sub>2-6</sub>-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf, während "Alkanyle" gesättigt sind. Vorteilhaft steht Alkyl für Alkanyl und ist aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl  
 25 und tert-Butyl umfaßt.

"C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung einen cyclischen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, wobei der Rest unsubstituiert oder einfach  
 30 substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure und Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester. Der ggf. substituierte Cyclopropylrest wird auch als *cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> bezeichnet.

5

Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise steht Aryl für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituierten Phenylrest.

10

15

20

25

30

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocyclyl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclyle handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach



gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl,

Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Piperazinyl und insbesondere Morpholinyl.

Beispiele für Heterocyclyle, die zugleich Heteroaryl-Reste darstellen, sind

5 Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl und insbesondere Pyrazolyl sowie deren benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Wenn  $-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden, so ist dieser Ring vorzugsweise  
10 ein Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Rest.

Die Ausdrücke "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl", "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl" und "(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocyclyl- bzw. Aryl-Rest über eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Gruppe an  
15 die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkynyl" und

"Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F,

20 Cl, Br, I, -CN, -NC, NH<sub>2</sub>, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Heterocyclyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
25 Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>,

C(=O)N(Heterocyclyl)<sub>2</sub>, SO-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

30 SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie

im Falle von  $\text{CF}_3$  oder  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ . Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sind  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  und  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{Oethyl}$  als substituiertes Alkyl sowie Cyclopropyl-2-carbonsäure und Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester als substituiertes Cycloalkyl.

In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocyclyl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NC}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH-Alkyl}$ ,  $\text{NH-Aryl}$ ,  $\text{NH-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{NH-Heterocyclyl}$ ,  $\text{NH-Alkyl-OH}$ ,  $\text{N(Alkyl)}_2$ ,  $\text{N(Alkyl-Aryl)}_2$ ,  $\text{N(Heterocyclyl)}_2$ ,  $\text{N(Alkyl-OH)}_2$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S-Alkyl}$ ,  $\text{S-Cycloalkyl}$ ,  $\text{S-Aryl}$ ,  $\text{S-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{S-Heterocyclyl}$ ,  $\text{S-Alkyl-OH}$ ,  $\text{S-Alkyl-SH}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{O-Alkyl}$ ,  $\text{O-Cycloalkyl}$ ,  $\text{O-Aryl}$ ,  $\text{O-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{O-Heterocyclyl}$ ,  $\text{O-Alkyl-OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{-Heterocyclyl}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{-Heterocyclyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{-Alkyl-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Aryl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Heterocyclyl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N(Alkyl)}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N(Alkyl-Aryl)}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N(Heterocyclyl)}_2$ ,  $\text{S(O)-Alkyl}$ ,  $\text{S(O)-Aryl}$ ,  $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{-Aryl}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

"Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch –  
 5 insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen -  
 verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren oder für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Carbonsäuren sind, mit Basen gebildet werden.

10

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure,  
 15 Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um Carbonsäuren, können die pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung mit Basen, wie z.B.

20

Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gebildet werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate bzw. um Natrium-Salze. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen  
 25 Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

30

Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit  $R^2$  und  $NH-R^1$  substituierte Kohlenstoffatom der Formel (I). Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von

Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen. Bevorzugt liegen die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) als enantiomerenreine Verbindungen vor.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die dadurch gekennzeichnet sind, daß

10  $R^1$  Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;

$R^2$   $-(C=O)R^6$  oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl bedeutet;

$R^3, R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-(CH_2)_m-O-R^9$ , mit  $m = 1$  oder  $2$ ,  $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$ , mit  $p = 1$  oder  $2$ ,  $q = 1$  und  $r = 0, 1$  oder  $2$ ,  $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$ , mit  $s = 0, 1$  oder  $2$  bedeuten;

15  $R^6$  Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder Heterocyclyl bedeuten; und

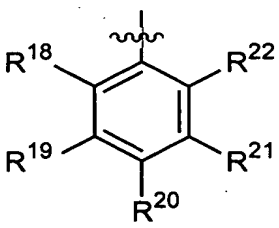
$R^{11}$  H oder  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet.

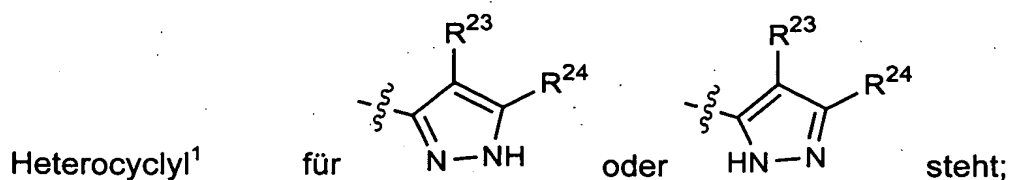
20 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

$R^1$  Aryl<sup>1</sup> oder Heterocyclyl<sup>1</sup> bedeutet;

$R^2$   $-(C=O)$ -Phenyl oder  $-cyclo-C_3H_4R^{17}$  bedeutet;

25  $R^3, R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H, Methyl,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-S-CH_3$  oder  $-CH_2-S-CH_2-furan-2-yl$ ,  $-C(=O)OMethyl$ ,  $-C(=O)Oethyl$ ,  $-CH_2-C(=O)Oethyl$  bedeuten;

Aryl<sup>1</sup> für  steht;



R<sup>17</sup> -C(=O)OH oder -C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet; und

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> unabhängig voneinander H, OH, SH, -O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -O-Aryl, -S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -S-Aryl, F, Cl, Br, I, -CN, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CO(=O)H, CO(=O)-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N=N-Aryl bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind unter diesen solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R<sup>2</sup> -(C=O)-Phenyl oder -cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>-C(=O)Oethyl bedeutet;

R<sup>3</sup> H, Methyl, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-furan-2-yl oder -CH<sub>2</sub>-C(=O)Oethyl bedeutet;

R<sup>4</sup> H, Methyl, -CH<sub>2</sub>-OH, -C(=O)OMethyl oder -C(=O)Oethyl bedeutet;

R<sup>5</sup> H bedeutet;

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander H, -OPhenyl, F, Cl, Br, -CN, Methyl und CF<sub>3</sub> bedeuten, wobei mindestens 3 der Reste R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> H bedeuten; und

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> unabhängig voneinander H, OH, -S-Methyl, -CN, CO(=O)-Ethyl oder -N=N-Phenyl bedeuten.

Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, die

5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester;

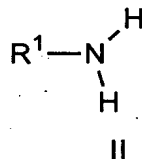
5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester;

5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester; und

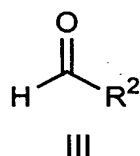
5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester;

umfaßt sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, insbesondere ihre Hydrochloride.

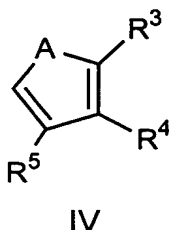
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen und wie oben definierten Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Amin der allgemeinen Formel (II)



- 10 worin R<sup>1</sup> wie oben definiert ist,  
mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel (III)



worin R<sup>2</sup> wie oben definiert ist,  
und einem Heterocyclus der allgemeinen Formel (IV)



- 15 worin A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie oben definiert sind,  
in Gegenwart einer Säure umgesetzt werden.

- 20 Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder organische Protonen- oder Lewis-Säure. Bevorzugt wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen Säure, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt.
- 25 Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich aus-

reichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien, z.B. Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

5 Die erfindungsgemäßen Verfahren werden zweckmäßig bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 15 bis 50°C durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

10 Alle in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Amine der allgemeinen Struktur (II), die Aldehyde der allgemeinen Struktur (III) und die Thiophene bzw. Furane der allgemeinen Struktur (IV) sind käuflich erhältlich oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durchgeführt werden, so daß auch Substanzbibliotheken ohne weiteres hergestellt werden können, die mindestens eine Verbindung und vorzugsweise  
20 mindestens 80 und insbesondere 160 erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (oder ein ganzzahliges Vielfaches davon) enthalten.

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird unter einer "Substanzbibliothek" eine Gruppe von Verbindungen verstanden, die nach  
25 dem gleichen Verfahren unter gleichen oder nahezu gleichen Reaktionsbedingungen und unter Variation eines Reagenzes oder mehrerer Reagenzien hergestellt werden. Eine solche Substanzbibliothek kann die Bibliotheksmitglieder sowohl als einzelne reine Verbindungen als auch als Mischung dieser Verbindungen enthalten. Mit Hilfe dieser Substanz-  
30 bibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in einem oder mehreren in-vitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die Substanzen der allgemeinen Formel (I) werden üblicherweise nach Umsetzung gemäß dem

5 oben dargelegten erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnenen Verbindungen können dann beispielsweise durch Versetzen mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,

10 Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate,

15 Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Soweit es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) um Carbonsäuren handelt, kann die Salzbildung durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Base, z.B.  $\text{NaHCO}_3$  oder Natriumcarbonat, herbeigeführt werden; für die Carbonsäuren ist

20 insbesondere die Bildung des Natriumsalzes bevorzugt. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann insbesondere auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelösten Base (I) mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

25 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-

30 Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei



können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, oder – sofern es sich um Säuren handelt – mit chiralen Basen, etwa Brucin oder (-)-Ephedrin, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

Darüber hinaus ist ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfindungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der Erfindung. Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel als isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, insbesondere ein Hydrochlorid oder ein Natriumsalz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I), einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als Racemate oder Enantiomerengemisch, in Form ihrer freien Base oder Säure oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure bzw. Base gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes und des Natriumsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen und weisen eine hohe Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindungsstelle) auf.

Aufgrund der ausgeprägten Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) an die BTX-Bindungsstelle hat sich auch herausgestellt, daß diese Verbindungen auch für die Verwendung hinsichtlich weiterer Indikationen geeignet sind. Daher ist ein weiterer

Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder von ihren pharmazeutisch annehmbaren Salzen zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von

5    cardiovasculären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder

10   Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.

Darüber hinaus sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch

15    annehmbaren Salze und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in

20   Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermalen therapeutischen Systemen, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen

25   Verbindung der allgemeinen Formel (I) je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein:

30   Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine,

Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf der Haut, den Schleimhäuten bzw. an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's  
5 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff  
10 des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharma-  
15 zeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte  
20 Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen  
25 Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komponentiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

30 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des

Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I) appliziert.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

10

### Beispiele

15

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von einem der folgenden Anbieter erworben: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan; oder nach allgemeinen im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt.

20

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

25

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer der Fa. Finnegan, LCQ Classic durchgeführt. <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

30

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf einer Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das

Röhrchen wurde von einem Roboter 1 in einen auf 20°C temperierten Rührblock gestellt. Ein Roboter 2 pipettierte nacheinander die folgenden Reagenzien hinzu:

- 5        1.        1 ml einer Lösung, die Trifluoressigsäure und die Aminokomponente  
                 jeweils 0,1M enthielt, in Acetonitril
2.        1 ml einer 0,11 M Aldehyd-Lösung in Acetonitril
3.        1 ml einer 0,3 M Furan/Thiophen-Lösung in Acetonitril.

10       Das Reaktionsgemisch wurde bei 40°C in einem der Rührblöcke 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an einer Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit 1,5 ml einer 7,5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gespült.

15       Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde  
20       die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO<sub>4</sub> (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde  
mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

25       Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine ausgesprochen konstante Reaktionsführung gewährleistet.

Einige Beispielsverbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1

Beispiel	Name	Berechnete Masse	Gefundene Masse
A	5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester	383,83	384,0/386,1
B	5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester	397,85	398,1/400,2
C	5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester	401,82	400,4/402,5
D	5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester	411,88	410,3/412,1/ 414,1

## Pharmakologische Untersuchung

### Bindungsuntersuchungen am Natriumkanal - Bindungsstelle 2 (BTX-Bindung):

5

Die Bindungsstelle 2 des Natriumkanals ist die sogenannte Batrachotoxin- (BTX-) Bindungsstelle. Als Ligand wurde [ $^3\text{H}$ ]-Batrachotoxinin A20  $\alpha$ -Benzoat (10 nM im Ansatz) eingesetzt. Diese Ionenkanal-Partikel (Synaptosomen) wurden aus dem Ratten-Cerebrocortex nach Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker, *J. Anat.* (1962) 79-88) angereichert. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von Veratridin (0,3 mM im Ansatz) gemessen wird. Die Inkubation erfolgte bei 25°C für 120 min. Die Assaybedingungen entsprachen denen der Veröffentlichung von Pauwels, Leysen und Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron, *Eur. J. Pharmacol.* (1986) 291-298).

Der  $K_D$ -Wert für diese Bindungsstelle liegt bei  $24,63 \pm 1,56$  nM. (N = 2, d.h. Mittelwerte  $\pm$  SEM aus 2 unabhängigen Versuchsreihen, die in Zweifach-Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

20

Die experimentellen Werte der BTX-Bindung für ausgewählte Beispielsverbindungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben:

25

Tabelle 2

Beispiel	BTX-Bindung (10 $\mu$ M)
C	57%
D	37%
B	55%
A	40%



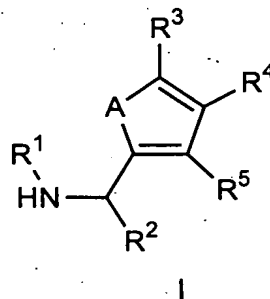
**Pharmazeutische Formulierung eines Erfindungsgemäßen  
Arzneimittels**

5 1 g des Hydrochlorids von 5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

10

Anspruch

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,



worin

10

A O oder S bedeutet;

R<sup>1</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

15

R<sup>2</sup> -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;

20

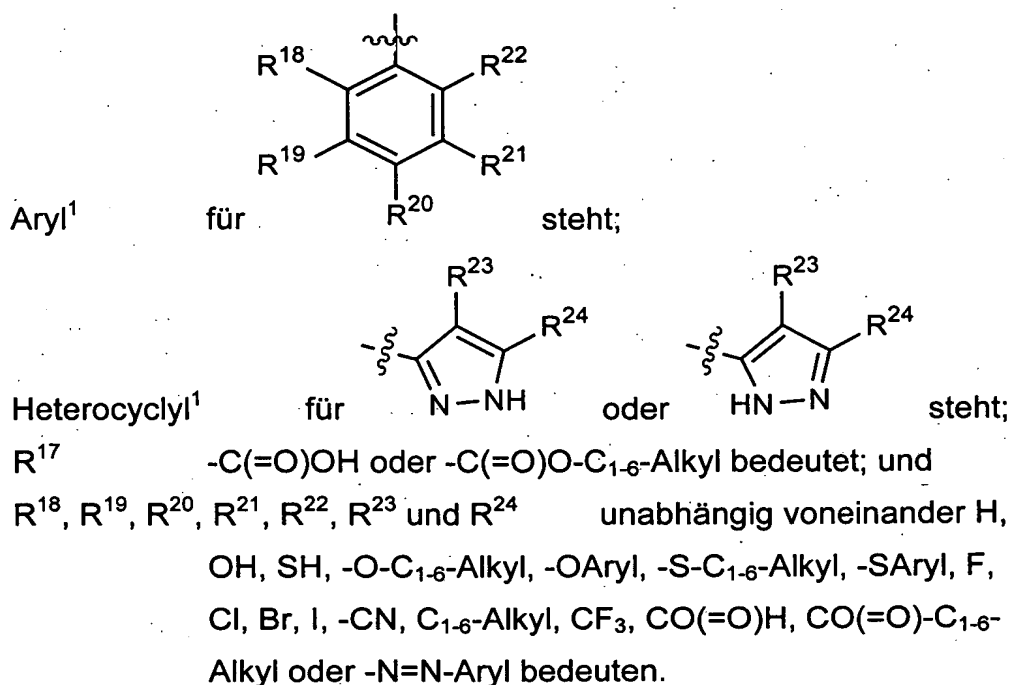
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>7</sup>, SR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>10</sup>, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(=O)OR<sup>11</sup>, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R<sup>12</sup> oder -C(=S)R<sup>13</sup> bedeuten;

25

R<sup>6</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

- $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeuten;
- 5  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder  $-C(=O)R^{14}$  bedeuten;
- $R^{11}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeutet;
- 10  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  oder  $-NR^{15}R^{16}$  bedeuten;
- 15  $R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten; und
- 20  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeuten, oder
- $-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- 25 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
- wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:
- 30 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;  
N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;  
1,2-Di-2-furanyl-2-(phenylamino)-ethanon;

- 1,2-Di-2-furanyl-2-[(4-methylphenyl)amino]-ethanon;  
 1,2-Di-2-furanyl-2-pyrazinylamino]-ethanon;  
 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-ethyl-4-pyridinamin;  
 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-methyl-4-pyridinamin;  
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;  
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin;  
 und  
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin.
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^1$  Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;  
 $R^2$   $-(C=O)R^6$  oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl bedeutet;  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-(CH_2)_m-O-R^9$ , mit  $m = 1$  oder  $2$ ,  $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$ , mit  $p = 1$  oder  $2$ ,  $q = 1$  und  $r = 0, 1$  oder  $2$ ,  $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$ , mit  $s = 0, 1$  oder  $2$  bedeuten;  
 $R^6$  Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;  
 $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder Heterocyclyl bedeuten; und  
 $R^{11}$  H oder  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet.
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^1$  Aryl<sup>1</sup> oder Heterocyclyl<sup>1</sup> bedeutet;  
 $R^2$   $-(C=O)$ -Phenyl oder  $-cyclo-C_3H_4R^{17}$  bedeutet;  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H, Methyl,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-S-CH_3$  oder  $-CH_2-S-CH_2$ -furan-2-yl,  $-C(=O)OMethyl$ ,  $-C(=O)Oethyl$ ,  $-CH_2-C(=O)Oethyl$  bedeuten;



5

10

15

20

25

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß
- R<sup>2</sup> -(C=O)-Phenyl oder -*cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>-C(=O)Oethyl bedeutet;
- R<sup>3</sup> H, Methyl, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-furan-2-yl oder -CH<sub>2</sub>-C(=O)Oethyl bedeutet;
- R<sup>4</sup> H, Methyl, -CH<sub>2</sub>-OH, -C(=O)OMethyl oder -C(=O)Oethyl bedeutet;
- R<sup>5</sup> H bedeutet;
- R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander H, -OPhenyl, F, Cl, Br, -CN, Methyl und CF<sub>3</sub> bedeuten, wobei mindestens 3 der Reste R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> H bedeuten; und
- R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> unabhängig voneinander H, OH, -S-Methyl, -CN, CO(=O)-Ethyl oder -N=N-Phenyl bedeuten.
5. Verbindung nach Anspruch 1, oder ein pharmazetisch annehmbares Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt ist aus:

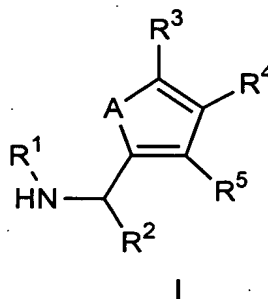
5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester;

5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester;

5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester; und

5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon,



worin

A O oder S bedeutet;

R<sup>1</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

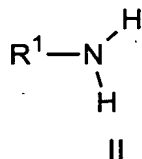
R<sup>2</sup> -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>7</sup>, SR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>10</sup>, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(=O)OR<sup>11</sup>, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R<sup>12</sup> oder -C(=S)R<sup>13</sup> bedeuten;

- 5  $R^6$  Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet;
- $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$  bedeuten;
- 10  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl, Heterocyclyl oder  $C(=O)R^{14}$  bedeuten;
- $R^{11}$  H,  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$  bedeutet;
- 15  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  oder  $-NR^{15}R^{16}$  bedeuten;
- $R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten; und
- 20  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ ,  $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeuten, oder
- $-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- 25 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei die Racemate von N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolin und N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolin ausgenommen sind;

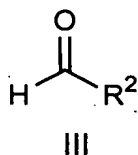
dadurch gekennzeichnet, daß

ein Amin der allgemeinen Formel (II)



worin  $R^1$  wie oben in diesem Anspruch definiert ist,

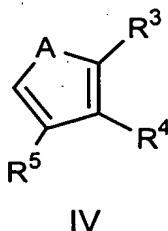
mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel (III)



5

worin  $R^2$  wie oben in diesem Anspruch definiert ist,

und einem Heterocyclus der allgemeinen Formel (IV)



10

worin A,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

in Gegenwart einer Säure umgesetzt werden.

15

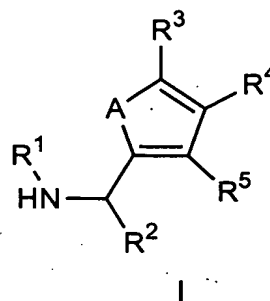
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist.

20

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 0° bis 100° C ausgeführt wird.

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze





worin

- 5            A            O oder S bedeutet;
- R<sup>1</sup>            Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R<sup>2</sup>            -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;
- 10           R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>    unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>7</sup>, SR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>10</sup>, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(=O)OR<sup>11</sup>, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R<sup>12</sup> oder -C(=S)R<sup>13</sup> bedeuten;
- 15           R<sup>6</sup>            Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 20           R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>    unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeuten;
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>    unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)R<sup>14</sup> bedeuten;
- R<sup>11</sup>            H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;
- 25           R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>    unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl oder -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeuten;

$R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten; und

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeuten, oder

$-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;

in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolin;

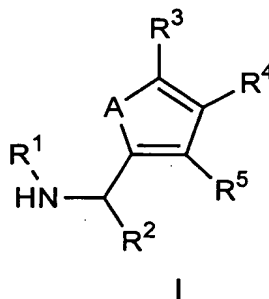
N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolin;

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin; und

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin.

10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



worin

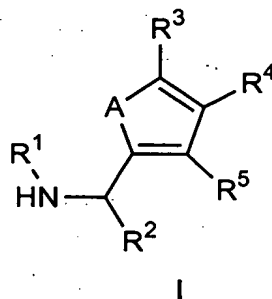
A O oder S bedeutet;

$R^1$  Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeutet;

- $R^2$   $-C(=O)R^6$  oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,  $OR^7$ ,  $SR^8$ ,  $NO_2$ ,  $C_{1-12}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R^9$ , mit  $m = 1, 2, 3$  oder 4 und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder 4,  $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$ , mit  $p = 1, 2, 3$  oder 4,  $q = 1$  oder 2 und  $r = 0, 1, 2, 3$  oder 4,  $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$ , mit  $s = 0, 1, 2, 3$  oder 4,  $-C(=O)R^{12}$  oder  $-C(=S)R^{13}$  bedeuten;
- $R^6$  Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeuten;
- $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder  $C(=O)R^{14}$  bedeuten;
- $R^{11}$  H,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl bedeutet;
- $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder  $-NR^{15}R^{16}$  bedeuten;
- $R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten; und
- $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, Aryl,  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, oder
- $-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

zur Herstellung eines Schmerzmittels.

11. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



worin

A O oder S bedeutet;

R<sup>1</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

R<sup>2</sup> -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>7</sup>, SR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>10</sup>, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(=O)OR<sup>11</sup>, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R<sup>12</sup> oder -C(=S)R<sup>13</sup> bedeuten;

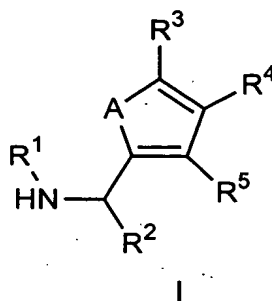
R<sup>6</sup> Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeuten;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder C(=O)R<sup>14</sup> bedeuten;

R<sup>11</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;

- $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  oder  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  bedeuten;
- 5  $R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten; und
- 10  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeuten, oder
- $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
- 15 wobei die Racemate von N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin und N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin ausgenommen sind;
- zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums,
- 20 eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
- kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur
- 25 Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend
- mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines
- 30 ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



worin

- 5            A            O oder S bedeutet;
- R<sup>1</sup>            Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R<sup>2</sup>            -C(=O)R<sup>6</sup> oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;
- 10           R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>    unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>7</sup>, SR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-12</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>9</sup>, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>10</sup>, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(=O)OR<sup>11</sup>, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R<sup>12</sup> oder -C(=S)R<sup>13</sup> bedeuten;
- 15           R<sup>6</sup>            Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl oder -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 20           R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>    unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeuten;
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>    unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder C(=O)R<sup>14</sup> bedeuten;
- R<sup>11</sup>            H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl bedeutet;
- 25           R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>    unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Aryl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)-Heterocyclyl oder -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeuten;

$R^{14}$  unabhängig voneinander  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$  bedeuten; und

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl,  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ , Heterocyclyl oder  $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$  bedeuten, oder

$-NR^{15}R^{16}$  zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;

in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;

N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;

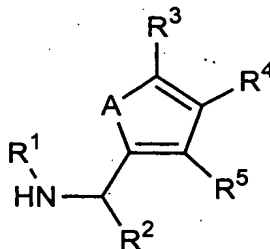
N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin; und

N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin;

und mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff.

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5

10

15

Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Schmerzmitteln, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.